

① 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

② 公開特許公報 (A)

昭55-143980

⑤ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和55年(1980)11月10日

C 07 D 311/96

7169-4C

471/10

6736-4C

491/107

6736-4C

498/10

7306-4C

513/10

6670-4C

// A 61 K 31/36

A B F

31/435

A E M

31/505

発明の数 1

審査請求 未請求

※

(全 7 頁)

⑥ 抗アレルギー用薬

岡山市津高1507-204

② 特 願 昭54-52425

⑦ 出 願 人 第一製薬株式会社

② 出 願 昭54(1979)4月27日

東京都中央区日本橋3丁目14番

特許法第30条第1項適用 昭和53年10月28日

10号

第17回日本薬学会中国四国支部年会にて発表

⑧ 代 理 人 内丸文彦

② 発 明 者 大和正利

最終頁に続く

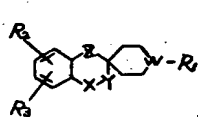
明 細 書

1 発明の名称

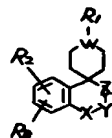
抗アレルギー用薬

2 特許請求の範囲

一般式



または

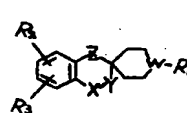


(式中 W は OH または H を、X は O、OH または O を、Y は O、NH または (OH)_n (n は 0 または 1) を、Z は O、S、NH、(OH)_n (n は 0 または 1) または OHCOO - アルキルを意味し、R₁ は H、アルキル、アリル、アリール、アルアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルアルキルを意味し、R₂ および R₃ はそれぞれ H、アルコキシまたはヒドロキシアルキルを意味する。) で表わされるスピロ化合物またはその酸付加塩を有効成分とする抗アレルギー用薬。

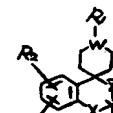
- 1 -

3 発明の詳細を説明

本発明は一般式



または



(I)

(II)

で表わされるスピロ化合物またはその酸付加塩を有効成分とする抗アレルギー用薬に関するものである。なお、式中の各記号は次の意味を有する。

W : OH または H

X : O、OH または O

Y : O、NH または (OH)_n (n は 0 または 1)

Z : O、S、NH、(OH)_n (n は 0 または 1) または OHCOO - アルキル

R₁ : H、アルキル、アリル (allyl)、アリール (aryl)、アルアルキル (aralkyl)、シクロアルキルまたはシクロアルアルキル (cycloaralkyl)

- 2 -

R_2
 R_3 } : H, アルコキシまたはヒドロキシアシル

これらの化合物は公知または新規の化合物であり、特公昭48-31114号公報、米国特許第3686186号、Il Farmaco - Bl. Sc. 52 212~219 (1977) または J. Med. Chem. 19 1315~1324 (1976) に示された方法に準じて製造することができる。その例を次に示す。

例1

1'-シクロヘキシルメチル-スビロ(イソクロマン-3,4'-ビペリジン)-1-オン(式I: $W=N$, $X=OO$, $Y=O$, $Z=OH_2$, R_1 -シクロヘキシルメチル, $R_2=R_3=H$)の製造:

2gのN-メチル-0-トルアミドを無水テトラヒドロフラン70mlにとかし、窒素ガス気流中、氷冷下に15%のn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液22mlを徐々に滴下して加え、室温で40分間攪拌した。このものに2.4gの1'-シクロヘキシルメチル-4-ビペリドン

- 3 -

を溶かす。この混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下にテトラリンを留去し、残渣をシリカゲルを用いて溶出クロマトを行なつて分離精製すると融点91.5℃の針状品1.52gが得られた。

例3

4-エトキシカルボニル-1'-ベンジル-スビロ(イソクロマン-3,4'-ビペリジン)-1-オン(式I: $W=N$, $X=OO$, $Y=O$, $Z=OHOOO_2H_5$, R_1 -ベンジル, $R_2=R_3=H$)の製造:

3.1gの1-ベンジル-4-ビペリドンと5.1gのホモフタル酸ジエチルエステルを50mlの無水ベンゼンにとかし、このものに0.5gの50%水酸化ナトリウムを50mlの無水ベンゼンにとかした溶液を徐々に滴下する。室温で3時間攪拌したのち、減圧下にベンゼンを留去し、残渣をイオン交換樹脂IR-120

- 5 -

特開昭55-143980(2)

水エーテル50mlに溶かした溶液を氷冷下に滴下して加え、2時間攪拌したのち、反応液に10%塩酸を加えて塩基性物質を抽出した。水層を分取し、20%水酸化ナトリウムでpHを10に調節し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルを留去した残渣を濃硫酸8mlと50%酢酸水溶液32mlの中に入れ、2時間加熱した。反応後、20%水酸化ナトリウムでpHを10に調節しエーテルで抽出、エーテルを留去した残渣をシクロヘキサンより再結晶すると融点112~113℃の針状品1.1gが得られた。

例2

1'-ベンジル-スビロ(イソクロマン-3,4'-シクロヘキサン)-1-オン(式I: $W=OH$, $X=OO$, $Y=O$, $Z=OH_2$, R_1 -ベンジル, $R_2=R_3=H$)の製造:

6.45gのN-メチル-オルト-トルアミドに9gの4-ベンジルシクロヘキサノンを用い例1と同様にn-ブチルリチウムで反応させた。その結果、4-ベンジル-1-(2-メチルカ

- 4 -

を用いて分離精製した。その結果、1-ベンジル-4-(α -エトキシカルボニル-2-カルボキシ)ベンジル-3-ビペリジン4.42gが得られた。このものを無水酢酸20ml、酢酸10mlおよび無水酢酸ナトリウム1gとともに10時間加熱還流後、反応液を20%水酸化ナトリウムでpHを10に調節し、酢酸エチルで抽出、酢酸エチルを留去した残渣は油状物である。そこでよく乾燥後、無水ベンゼンに溶かし乾燥塩化水素ガスを通じて塩酸塩の結晶としたのち、エタノール-アセトンの混合溶媒より再結晶した。収量1.1g、融点195~197℃(分解)。

例4

1'-フエニチル-スビロ((2H)-3,4-ジヒドロベンゾ-1,3-オキサジン-2,4'-ビペリジン)-4-オン(式I: $W=N$, $X=OO$, $Y=NH$, $Z=O$, R_1 -フエニチル, $R_2=R_3=H$)の製造:

3gのサリチルアミドと3.7gの1-フエニ

- 6 -

チル-4-ビペリドンにソクスレー装置に入れてクロロホルム100mlにとかし、このものにトルエンスルホン酸5.1gを加えて加熱還流させた。円筒濾紙には無水硫酸マグネシウムを入れて水分を吸収させながら5時間反応させたのち、減圧下にクロロホルムを留去した。残渣に10%水酸化ナトリウムを加え、アルカリ性とし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水洗、乾燥後、酢酸エチルを留去し、残渣をベンゼン石油エーテル混液より再結晶すると融点153~154℃結晶4gが得られた。

例5

1'-ベンジル-スピロ(クロマン-2,4'-ビペリジン)-4-オン(式I: W=N, X=O, Y=OH₂, Z=O, R₁=ベンジル, R₂=R₃=H)の製造:

5gのオルト-ヒドロキシアセトフェノンと6.9gの1-ベンジル-4-ビペリドンに無水メタノール50mlにとかし、これに2.62gのピロリジンを加えて窒素気流中8時間加熱還

- 7 -

流した。反応後、20%水酸化ナトリウムでpHを10に調節しエーテル抽出し、エーテル残渣を無水ベンゼンにとかしてのち、乾燥塩化水素を通じて塩酸塩として結晶化させた。融点285~299℃(分解)の目的物2.1gが得られた。

例7

1'-ベンジル-スピロ(イソクロマン-4,4'-ビペリジン)-1-オン(式II: W=N, X=O, Y=O, Z=OH₂, R₁=ベンジル, R₂=R₃=H)の製造:

1'-ベンジル-スピロ(イソクロマン-4,4'-ビペリジン)3.2gを酢酸30mlにとかし、酢酸50ml, 水10mlに4.4gの無水クロム酸をととした溶液の中に30~35℃で滴下した。2時間攪拌したのち、イソプロピルアルコールを滴下して過剰のクロム酸を消費させ、

- 9 -

減圧下に溶媒を留去した。残渣に20%水酸化ナトリウムを加えてpHを10に調節し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルを留去した残渣を無水ベンゼン中乾燥塩化水素を通じて塩酸塩とした。融点265~285℃(分解)の目的物1.2gが得られた。

例6

1'-ベンジル-スピロ(イソクロマン-4,4'-ビペリジン)(式III: W=N, X=OH₂, Y=O, Z=OH₂, R₁=ベンジル, R₂=R₃=H)の製造:

4-シアノ-4-フェニル-1-ベンジルビペリジン5.5gにメタノール12gおよび濃硫酸6gを加え、封管中140℃に25時間加熱した。反応後、水および20%水酸化ナトリウム溶液を加えpHを10に調節してエーテルで抽出した。エーテルを留去すると融点94~95℃のメチル-1-ベンジル-4-フェニルビペリジン-4-カルボキシレート3.3gが得られた。このものを常法によりエーテル中水素化リチウムアルミニウムで還元すると1-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-4-フェニル

- 8 -

7-ヒドロキシメチル-6-メトキシ-1'-フェネチル-スピロ(イソクロマン-4,4'-ビペリジン)(式IV: W=N, X=OH₂, Y=O, Z=OH₂, R₁=フェネチル, R₂=6-メトキシ, R₃=7-ヒドロキシメチル)の製造:

例8

ナトリウムアミド32gと2-クロロエチルビニルエーテル88.0gを乾燥ベンゼン400mlに加えて氷冷下に攪拌しながら3-メトキシシアン化ベンジル55.0gを徐々に滴下する。滴下後3時間加熱還流する。冷却後反応液をベンゼンで抽出し、次いでベンゼンを留去すると沸点190~202℃(0.18~0.3mmHg)の油状の3-メトキシ-α,α-ビス(β-ビニル

- 10 -

オキシエチル)フエニルアセトニトリル 8.0 g が得られた。このものの 8.5.0 g を 1.5 当量 酸 5.0.0 ml に加え 30 分間加熱し、反応後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチルを留去し、残渣をジクロロメタンから再結晶すると融点 79 ~ 81℃ の無色針状品として α, α -ビス (β -ヒドロキシエチル)-3-メトキシフエニルアセトニトリル 3.9.7 g が得られた。このものの 3.9.0 g にジエチルアニリン 7.9.0 g を加え、冷却下攪拌しながら塩化チオニル 7.9.0 g を滴下する。滴下後 80℃ に 30 分間加熱し、その後エーテルで抽出し、エーテルを留去して得た残渣を減圧蒸留にかけ、沸点 195 ~ 198℃ (0.12 mm Hg) の留分を集めた。このものをメタノールより結晶化させ、融点 33 ~ 35℃ の α, α -ビス-(β -クロロエチル)-3-メトキシフエニルアセトニトリル 3.8.6 g が得られた。このものの 1.8.0 g にフエネチルアミン 3.2.0 g を加え 14.0℃ に 1.5 時間加熱する。反応液に水を加え、水層をエーテルで洗滌して

- 11 -

エーテル可溶部を除く。次いで水層に 2.0 当量 水酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性とし、これをエーテルで抽出する。エーテル留去後残渣をメタノールから再結晶し、融点 5.5 ~ 5.6℃ の結晶として 4-シアノ-4-(3-メトキシフエニル)-1-フエネチルビペリジン 1.2.1 g が得られた。このものの 1.2.0 g に無水メタノール 2.4.0 g と濃硫酸 1.2.0 g を加え、封管中 140℃ で 2.5 時間反応させる。冷却後エーテルで抽出し、エーテルを留去すると融点 4.6 ~ 4.8℃ の 4-(3-メトキシフエニル)-1-フエネチルビペリジン-4-カルボン酸メチルエステル 7.8 g が得られた。

このものの 6.1 g を無水エーテル 10.0 ml に溶かし、水酸化リチウムアルミニウム 1.0 g を無水エーテル 6.0 ml に溶かしたものの中に冷却下滴下して加えた。次いで室温で 1.5 時間反応させた後過剰の水酸化リチウムアルミニウムを水で分解し、1.0 当量 水酸化ナトリウムを加えてエーテルで抽出する。エーテルを留去して得た

- 12 -

残渣をシクロヘキサンより再結晶すると、融点 106 ~ 107℃ の結晶として 4-ヒドロキシメチル-4-(3-メトキシフエニル)-1-フエネチルビペリジン 4.4 g が得られた。

このものの 3.0 g を無水テトラヒドロフラン 2.0 ml に溶かし、パラホルムアルデヒド 2 g を加え、氷冷下に攪拌しながら乾燥塩化水素ガスを 9 時間通した。さらにパラホルムアルデヒド 1.5 g を追加し、4 時間反応させた後 2.0 当量 水酸化ナトリウムを加えて塩基性としてエーテルで抽出する。エーテル留去後残渣は常法により塩酸塩とし、アセトン-エタノールより再結晶すると、融点 264 ~ 268℃ (分解) の結晶として目的物 1.5 g が得られた。

同様にして製造した化合物と融点を表 1 に示す。

表 1 :

化合物	式	W	X	Y	Z	R ₁	R ₂	R ₃	融点 (°C)
1	I	H	OH ₂	O	$\begin{smallmatrix} OH_2 \\ (n-1) \end{smallmatrix}$	メチル	H	H	
2	"	"	OO	"	"	n-ブチル	"	"	245-262(HO ₂)
3	"	"	"	"	"	180-ブチル	"	"	262-271(HO ₂)
4	"	"	"	"	"	n-ヘキシル	"	"	220-241(HO ₂)
5	"	"	"	"	"	n-オクチル	"	"	193-221(d)
6	"	"	"	"	"	n-デシル	"	"	182-219(d)
7	"	"	"	"	"	アリル	"	"	226-230(HO ₂)
8	"	"	"	"	"	シクロヘキシル	"	"	270-275(HO ₂)
9	"	"	"	"	"	シクロヘキシルメチル	"	"	112-113
10	"	"	"	"	"	フエニル	"	"	159
11	"	"	"	"	"	ベンジル	"	"	281-285(HO ₂)
12	"	"	"	"	"	フエネチル	"	"	249-253(HO ₂)
13	"	"	"	"	"	3-フエニルプロピル	"	"	262-271(HO ₂)
14	"	"	"	"	$\begin{smallmatrix} HOOCOR \\ (n-1) \end{smallmatrix}$	ベンジル	"	"	195-197(HO ₂)
15	"	OH	"	"	$\begin{smallmatrix} OH_2 \\ (n-1) \end{smallmatrix}$	"	"	"	91.5
16	"	H	"	"	0	"	"	"	91-93
17	"	"	"	"	"	n-ブチル	"	"	油状
18	"	"	"	NH	"	フエネチル	"	"	153-154
19	"	"	"	"	8	ベンジル	"	"	177-178
20	"	"	"	"	NH	"	"	"	268
21	"	"	"	O	$\begin{smallmatrix} OH_2 \\ (n-1) \end{smallmatrix}$	"	"	"	265-265(HO ₂)
22	"	"	"	"	"	フエネチル	"	"	104
23	"	"	OH ₂	"	"	ベンジル	"	"	285-299(HO ₂)
24	"	"	"	"	"	フエネチル	"	"	290-295(HO ₂)
25	"	"	"	"	"	"	6-OH ₂ O	7-HOCH ₂	264-268(HO ₂)
26	"	"	OO	"	n-O	ベンジル	H	H	101-102 230-258(HO ₂)

(H₂C) は塩酸塩を意味する

- 13 -

- 14 -

本発明者は、上記のようなスピロ結合を有する特徴のある構造の化合物が、アレルギーの際の肥満細胞または好塩基球からの化学伝達物質（ヒスタミン、セロトニン、SRSAなど）の遊離を抑制し抗アレルギー作用を発現することを見出した。化学伝達物質の遊離を抑制する化合物としては、クロモン骨格をもつジソジウム・クロモグリケート（DSOG）があるが、スピロ結合を有する化合物についてはそのような作用は全く知られておらず、いくつかのものに鎮痛作用が知られているのみである。化学伝達物質の遊離を抑制する抗アレルギー薬は即時型またはI型といわれるアレルギー、例えば気管支喘息およびアレルギー性鼻炎の予防、治療等に有用である。本発明の抗アレルギー作用について、試験方法および効果とともに次に詳述する。

すなわち、化学伝達物質遊離抑制剤を薬理学的に評価するために重要と考えられている肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用（in vitro）

- 15 -

その後、二つのグループに分け、一方を対照とし、もう一方のグループの肥満細胞浮遊液には、化合物48/80（Wellecome Reagents Ltd., Brit. J. Pharmacol. (1951), 6, 499; 0.5~5 μ g/ml）0.1 mlを添加して、更に37℃で15分間インキュベートした。対照には、PS溶液0.1 mlを加え同様にインキュベートした。その後、遠沈管を水冷して反応を停止させ、4℃1500 rpmで10分間遠沈して上清を分離し、沈渣には新鮮なPS溶液2 mlを加えて細胞を浮遊させた。その上清および細胞の浮遊液いずれにも1N塩酸0.05 mlを加え、沸騰水浴中に5分間浸漬し検体とした。被検薬物の化合物48/80によるヒスタミン遊離に対する抑制作用を調べる実験では、ブレインキュベーションを終わつた後に種々の濃度の被検薬物をPS溶液に添加して15分間作用させ、その後化合物48/80を前と同様に作用させてその効果を検討した。対照群には化合物48/80を

- 17 -

特開昭55-143980(5)

および被動性皮膚アナフィラキシー（POA）抑制作用（in vivo）を検討し、併せてシュルツ・デイル（Schultz-Dale）反応抑制作用についても検討した。

1) ヒスタミン遊離抑制作用

ラット分離肥満細胞よりのヒスタミン遊離の抑制：

体重200~350gのWistar系ラットの頭部を強打して失神させた後、総頸動脈より出血致死させ、95% O₂ + 5% CO₂を吹き込んだ生理的塩溶液（以下PS溶液）15 mlを腹腔内に注入し、2分間穏やかに腹壁をマッサージした。その後、腹壁に小切開を加えて腹水を回収し、4℃で500 rpm 5分間遠沈した。沈渣を水冷したPS溶液に懸濁させ、同じ条件で遠沈した。沈渣中の肥満細胞を適量のPS溶液に懸濁させ実験に供した。

肥満細胞（1~2 $\times 10^5$ 個）を浮遊させたPS溶液を遠沈管に1.9 mlずつ入れ、37℃の恒温槽中で5分間ブレインキュベートした。

- 16 -

作用させず、それ以外は全く同様に操作し、上清および沈渣中に含まれるヒスタミン量測定のための検体を作つた。

ヒスタミンの定量はShoreの螢光定量法（J. Pharmac. exp. Ther. 127 182~186（1959））に準じて行なつた。即ち、検液2 mlに1N水酸化ナトリウム溶液0.4 mlおよび1% O-フタルアルデヒド溶液0.1 mlを加えて攪拌し、室温で4分間反応させた後、2Mクエン酸0.2 mlを加えて反応を停止させ励起波長360 nm、螢光波長440 nmで螢光強度を測定し、別に作成した検量線より検体のヒスタミン濃度を求めた。検量線は、ヒスタミン定量に際して毎回作成した。

ヒスタミン遊離率は、次式により算出した。

$$\text{ヒスタミン遊離率} = \frac{Hr}{Hr + Hp} \times 100$$

Hr: 上清に遊離したヒスタミン量

Hp: 沈渣に残存したヒスタミン量

被検薬物を作用させた際のヒスタミン遊離

- 18 -

抑制率は、次式により算出した。

$$\text{抑制率} = \frac{A-B}{A} \times 100$$

A: 化合物48/80単独作用時のヒスタミン遊離率

B: 被検薬物を前処置し、化合物48/80を作用させた際のヒスタミン遊離率

このようにして得られたヒスタミン遊離抑制作用を表2および表3に示す。

表2: ヒスタミン遊離抑制作用

化合物	濃度 mole/l	抑制率 %
底19	2×10^{-4}	1.9
	5×10^{-4}	8.0
底26	10^{-3}	8.4
底1	2×10^{-5}	3
	5×10^{-5}	1.4
	10^{-4}	2.3
底24	10^{-5}	3
	2×10^{-5}	2.7
	5×10^{-5}	9.6
	10^{-4}	10.0

- 19 -

(1958)を基本として検討した。すなわち、卵白アルブミン1mgを百日咳菌(B. pertussis)浮遊液($2 \times 10^{10}/\text{ml}$)1mlに懸濁しモルモット(Hartley系)の腹腔内に注射して感作をした。注射後2週目にモルモットから抗血清を採取し、凍結保存しておく。尚、この抗血清にはレアゲン様抗体が含まれることを免疫学的に確認をした。次に凍結保存していた抗血清0.1mlを解凍後ラット(Wistar系)に皮内投与し、更に4時間30分後に卵白アルブミンとエバンス・ブルーとを静脈内投与した(1%卵白アルブミン0.25ml/100g体重および2%エバンス・ブルー0.25ml/100g体重)。更にその30分後にラットを出血致死させ、皮膚内に漏出したエバンス・ブルーを0.05% Na_2SO_4 -アセトン(3:7 $\frac{1}{4}$)混液に24時間浸漬して抽出し、分光学的(620nm)に定量した。被験化合物の抑制作用をみる場合には、ラットに抗原(卵白アルブミン)を投与する30分前に被

- 21 -

表3: ヒスタミン遊離抑制作用

(50%抑制濃度注)

化合物	濃度 (10^{-4} mole/l)
底14	6.2
底2	5.2
底9	5.4
底11	5.8
底12	6.9
底13	6.8
底21	2
底22	2.9
底23	6.7
底24	2.6
底19	3.2

注: 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度の化合物48/80が促進するヒスタミンの遊離を50%抑制するために要した各化合物の濃度

2) POA抑制作用:

Z. Ovaryの方法 (Progr. Allergy 5 459)

- 20 -

験化合物を5mg/kg(生食水に溶解)静脈内投与し、漏出色素量を定量し、対照(生食水のみを投与したラット)と比較し、その抑制率を求めた。結果を表4に示す。

表4: POA抑制作用

化合物(5mg/kg)	POA抑制率(%)
底19	47.6
底1	59.2
底24	36.9

3) シュルツ・デイル反応抑制作用 (J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1910 549 (4-9-99) ibid., 167 (1913):

卵白アルブミン1mgを百日咳菌浮遊液($2 \times 10^{10}/\text{cc}$)1ccに懸濁し、モルモットの腹腔内に注射して感作した。注射後2週目にモルモットを出血致死させ、腸管を摘出し、マグヌス(Magnus)装置に懸垂し、被験化合物(底1, 底19, 底24)を加えた後抗原を添加し腸管の収縮を記録する。被験化合物を

- 22 -

添加しない場合(対照)の抗原による腸管の収縮と比較したところ各化合物は完全に収縮を抑制した。

また抗原添加によつて腸管が最大に収縮した時点で被験化合物を添加した場合の効果も検討したが、腸管の収縮は急速に弛緩した。

本発明のスビロ化合物は優れた抗アレルギー作用を有するが毒性は低く、急性毒性値(LD₅₀)はマウス腹腔内投与で、例えば化合物19が320mg/kg以上、化合物1が120.5mg/kg、化合物24が190.3mg/kgであつた。

本発明によりスビロ化合物を用いていわゆる即時型またはI型アレルギー例えば気管支喘息またはアレルギー性鼻炎を予防乃至治療するには投与量として10mg/日乃至8g/日の範囲が適当であるが、経口投与においては50～2000mg/日を1～4回に分けて投与するので充分と考えられる。静脈内投与も可能でありその際はより少量でよいが、化学伝達物質遊離

抑制による抗アレルギー作用を有効に利用するためには予防的に経口投与するのが適している。剤型としては一般に使用されている医薬に使用可能な増量剤、賦形剤、結合剤その他と適宜混合製剤し、散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ等にして用いることができる。また、特殊な投与方法としては粉末または溶液、懸濁液として吸引させることも考えられる。

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 491/107		
221/00		
311/00)		
(C 07 D 491/107		
209/00		
221/00)		
(C 07 D 498/10		
221/00		
265/00)		
(C 07 D 513/10		
221/00		
279/00)		
(C 07 D 471/10		
221/00		
239/00)		

⑦発明者 田坂賢二
岡山市万倍146-11